

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 719 042

(21) N° d'enregistrement national :

94 04933

(51) Int Cl⁶ : C 07 C 59/68, 69/734

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 25.04.94.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 27.10.95 Bulletin 95/43.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : RHONE-POULENC CHIMIE — FR.

(72) Inventeur(s) : Metivier Pascal.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Dutruc-Rosset Marie-Claude.

(54) Procédé de préparation d'un acide α -(hydroxyphénoxy)- alcanecarboxylique optiquement actif.

(57) La présente invention a pour objet un nouveau pro-
cédé de préparation d'un acide α -
(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique optiquement actif et
ses dérivés.

Le procédé de préparation d'un acide α -
(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique optiquement actif se-
lon l'invention, est caractérisé par le fait qu'il consiste:

- dans une première étape, à préparer une solution d'un
sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique opti-
quement actif, par saponification en milieu alcoolique, d'un
ester alkylique d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique
optiquement actif à l'aide d'un hydroxyde de métal alcalin
en solution aqueuse,

- dans une deuxième étape, à engager directement la so-
lution issue de l'étape précédente comprenant le sel alcalin
d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique dans la réaction
avec un dihydroxybenzène ou un sel alcalin de dihydroxy-
benzène, en présence d'un hydroxyde de métal alcalin et
dans un solvant alcoolique,

- dans une dernière étape, à récupérer à partir du milieu
réactionnel, l'acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique
optiquement actif ou dérivé issu de celui-ci.

Le procédé de l'invention s'applique plus particulière-
ment à la préparation de l'acide D-2(4-
hydroxyphénoxy)propionique.

FR 2 719 042 - A1



PROCEDE DE PREPARATION D'UN ACIDE α -(HYDROXYPHENOXY)-
ALCANECARBOXYLIQUE OPTIQUEMENT ACTIF.

5 La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation d'un acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique optiquement actif.

 Plus particulièrement, la présente invention concerne la préparation de l'acide D-2(4-hydroxyphénoxy)propionique optiquement pur dénommé de manière simplifiée, par l'abréviation " D-HPPA ".

10 L'invention vise également les dérivés des acides α -(hydroxyphénoxy)-alcanecarboxyliques, et plus particulièrement, leurs esters alkyls.

 Les esters aliphatiques de l'acide D-2(4-hydroxyphénoxy)propionique optiquement purs sont des intermédiaires d'herbicides sélectifs très recherchés
15 actuellement.

 Ces esters peuvent être obtenus directement par inversion de Walden à partir de L-chloro ou L-bromopropionate d'alkyle et d'hydroquinone, en présence d'une base forte en milieu aqueux ou alcoolique. Malheureusement, dans ces milieux, les esters sont facilement hydrolysés et le motif chloropropionique subit
20 une racémisation, tel que décrit par W.A Cowdrey et al [Journal of Chemical Society 1937, 1208].

 Ces esters peuvent être également préparés à partir de l'acide D-2(4-hydroxyphénoxy)-propionique. Or, la préparation de l'acide D-2(4-hydroxyphénoxy)propionique présente deux difficultés majeures : fabriquer un
25 produit de haute pureté optique et obtenir un produit monosubstitué d'hydroquinone avec une sélectivité élevée.

 La synthèse du D-HPPA est conduite selon les procédés décrits dans l'état de la technique, en milieu alcoolique ou en milieu aqueux.

 Ainsi, la demande japonaise JP-A 62/16446 décrit la préparation du
30 D-HPPA, par réaction du sel de sodium de l'acide L- α -chloropropionique en solution éthanolique et d'hydroquinone en présence de soude. Le procédé décrit est conduit en milieu anhydre. A cet effet, le sel de sodium de l'acide L- α -chloropropionique est obtenu à partir de l'ester méthylique de l'acide L- α -chloropropionique ajouté à une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium puis
35 élimination de l'eau par distillation sous pression réduite permettant d'obtenir un solide blanc qui est récupéré et dissous dans l'éthanol.

Ce procédé requiert la nécessité de travailler en milieu anhydre ce qui est très contraignant d'un point de vue industrielle et la manipulation du solide est mal aisée car il s'agit d'un produit collant.

Par ailleurs, il est connu de préparer le D-HPPA, en milieu aqueux et les
5 deux références citées ci-après illustrent cette voie de synthèse.

Le brevet EP-B-108 374 revendique un procédé de préparation d'acides hydroxyphénoxy-alcanecarboxyliques dont l'acide 2(4-hydroxyphénoxy)-propionique.

La caractéristique du procédé breveté est de mélanger à une température
10 inférieure à 60°C, un dihydroxybenzène en solution alcaline avec un acide 2-halogénoalcanecarboxylique (ou leur halogénure ou ester), puis à faire passer le mélange en continu dans un réacteur tubulaire à des températures de 80 à 120°C.

Ce document enseigne qu'une monoalkylation est obtenue grâce au
15 passage continu du mélange réactionnel dans un réacteur tubulaire, pendant une courte période et à une température élevée. Un tel procédé requiert un appareillage spécifique.

Il est aussi décrit dans le brevet européen EP-A 192 849, un procédé de
préparation d'un dérivé d'un acide (4-hydroxy 2-phénoxy) propionique
20 optiquement actif, qui consiste à faire réagir un sel alcalin d'un acide α -halogénopropionique optiquement actif avec le dihydroxybenzène ou un sel alcalin d'hydroquinone, en présence d'un hydroxyde de métal alcalin et d'une quantité d'eau appropriée ce qui conduit à la précipitation du sel disodique de l'acide (4-hydroxy 2-phénoxy) propionique optiquement actif. L'eau est mise en
25 oeuvre en une quantité telle que le rapport pondéral eau/ hydroquinone varie de 1 à 2,5.

Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui constitue l'objet de la présente invention un nouveau procédé de préparation d'un acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique optiquement actif, entre autres, de D-
30 HPPA, qui pallie à certains inconvénients par rapport aux procédés antérieurs de l'état de la technique ou qui présente certains avantages par rapport à d'autres.

Plus précisément, la présente invention a pour objet un procédé de
préparation d'un acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique optiquement actif
35 caractérisé par le fait qu'il consiste :

- dans une première étape, à préparer une solution d'un sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique optiquement actif, par saponification en milieu alcoolique, d'un ester alkylique d'un acide α -halogéno-

alcanecarboxylique optiquement actif à l'aide d'un hydroxyde de métal alcalin en solution aqueuse,

- dans une deuxième étape, à engager directement la solution issue de l'étape précédente comprenant le sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique dans la réaction avec un dihydroxybenzène ou un sel alcalin de dihydroxybenzène, en présence d'un hydroxyde de métal alcalin et dans un solvant alcoolique,
- dans une dernière étape, à récupérer à partir du milieu réactionnel, l'acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique optiquement actif ou dérivé issu de celui-ci.

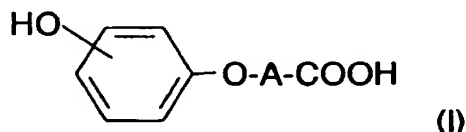
Il a été trouvé de façon inattendue que l'acide α -(hydroxyphénoxy)-alcanecarboxylique obtenu à partir de l'ester alkylique d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique ne pouvait être conduit en milieu alcoolique et en continu, sans racémisation, que dans la mesure où l'on effectuait une présaponification de l'ester alkylique de l'acide α -halogénoalcanecarboxylique, avant de le mettre, en présence de le dihydroxybenzène, sous forme salifiée.

Le procédé de l'invention est conduit en milieu alcoolique ce qui présente l'avantage d'une cinétique réactionnelle plus grande d'où un gain de productivité.

De plus, il est particulièrement intéressant à mettre en oeuvre lorsque que l'on souhaite préparer les dérivés esters car la réaction d'estérification peut être enchaînée subséquentement dans l'alcool.

Le procédé est conduit sans racémisation et le rendement optique à savoir le rapport exprimé en pourcentage entre l'excès énantiomérique de l'acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique et l'excès énantiomérique de l'ester alkylique d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique est proche de 100 %, et le plus souvent compris entre 98 et 100 %.

Le procédé de l'invention s'applique plus préférentiellement à la préparation des acides α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxyliques répondant à la formule générale (I) :



dans ladite formule (I) :

- A représente un radical méthylène éventuellement substitué par 1 ou 2 groupements alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement méthyle,

- et le groupement hydroxyle étant en position 2-, 3- ou 4- par rapport à la fonction éther.

L'acide obtenu est un produit optiquement actif : l'atome de carbone optiquement actif pris en considération étant l'atome de carbone en α du groupe
5 COOH.

Conformément au procédé de l'invention, on commence dans une première étape, à préparer une solution d'un sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique optiquement actif, par saponification en milieu alcoolique, d'un ester alkylique d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique optiquement actif,
10 à l'aide d'un hydroxyde de métal alcalin en solution aqueuse.

On part d'un ester alkylique d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique répondant plus particulièrement à la formule (II) :



dans ladite formule (II) :

- 15 - A représente un radical méthylène éventuellement substitué par 1 ou 2 groupements alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement méthyle,
- R représente un groupement alkyle, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
20 - X représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome.

A titre d'exemples de composés répondant à la formule (II), on peut citer plus particulièrement, les esters méthylique ou éthylique des acides carboxyliques suivants sous forme D ou L :

- 25 - l'acide α -chloroacétique
- l'acide α -bromoacétique
- l'acide α -chloropropionique
- l'acide α -bromopropionique
- l'acide α -chlorobutyrique
30 - l'acide α -bromobutyrique
- l'acide α -chloroisobutyrique
- l'acide α -bromoisobutyrique

Parmi tous les esters d'acides précités, on met en oeuvre préférentiellement l'isomère L- ou D- de l'acide α -chloropropionique.

35 On prépare donc le sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique optiquement actif à partir d'un ester alkylique en faisant réagir ce dernier avec un hydroxyde de métal alcalin en solution aqueuse, en milieu alcoolique.

On choisit, de préférence, la nature de l'ester mis en oeuvre de telle sorte que l'alcool libéré par saponification soit le même que l'alcool qui est utilisé comme solvant réactionnel.

5 On part de l'isomère optique de formule (II) ayant la configuration D- ou L-souhaitée, sachant que la réaction conduit à l'inversion de la stéréochimie de l'isomère de départ.

On choisit de préférence un composé de formule (II) ayant une bonne pureté optique, généralement moins de 10 % de l'autre énantiomère, de préférence moins de 5 %, et encore plus préférentiellement moins de 3 %.

10 On trouve dans le commerce des composés de formule (II) répondant aux exigences précitées et notamment l'ester méthylique de l'acide L- α -chloropropionique commercialisée par la Société RHONE-POULENC.

Comme agent de saponification, on fait appel à un agent alcalin, de préférence, l'hydroxyde de sodium ou de potassium.

15 L'hydroxyde de sodium est préférée.

La mise en oeuvre de l'agent alcalin peut être faite sous la forme d'une solution aqueuse ou sous la forme solide avec addition parallèle de l'eau nécessaire à sa dissolution.

20 La concentration de la solution aqueuse de l'hydroxyde alcalin peut varier avantageusement entre 30 et 60 % en poids. Les solutions disponibles dans le commerce conviennent tout à fait bien en particulier la solution d'hydroxyde de sodium à 36 % en poids.

25 La quantité de base à mettre en oeuvre est généralement en excès. Elle est déterminée de telle sorte que le rapport entre le nombre de moles d'hydroxyde de métal alcalin et le nombre de moles de l'ester alkylique de l'acide α -halogénoalcanecarboxylique varie, de préférence, entre 2,0 et 2,2.

La réaction de saponification est conduite en milieu alcoolique. L'alcool utilisé comme solvant réactionnel, est un alcool primaire ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

30 On fait appel, de préférence, au méthanol et à l'éthanol, et encore plus préférentiellement au méthanol.

On préfère également mettre en oeuvre un alcool ayant une bonne pureté chimique de préférence supérieure à 90 %.

35 La quantité d'alcool mise en jeu est déterminée de telle sorte qu'elle représente par rapport au poids du sel de l'acide α -halogénoalcanecarboxylique obtenu de 5 à 40 %.

La température de la réaction de saponification est choisie, de préférence entre 0°C et 40°C et plus préférentiellement entre 20°C et 25°C.

La réaction est conduite avantageusement sous pression atmosphérique.

Un mode de réalisation pratique de l'invention consiste à introduire la solution d'hydroxyde de métal alcalin dans le milieu réactionnel comprenant l'ester alkylique de l'acide α -halogénoalcanecarboxylique. L'addition est faite de
5 manière progressive, en continu ou en discontinu, par fractions.

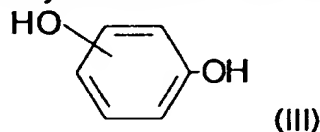
La vitesse d'addition est telle que la température soit maintenue dans la zone pré définie car la réaction de saponification est une réaction exothermique.

On maintient le milieu réactionnel sous agitation.

En fin de saponification, on ajoute le solvant alcoolique en une quantité telle
10 que pré définie. Il est également possible de l'introduire avant la saponification, avec l'ester alkylique.

Selon le procédé de l'invention, on fait réagir dans une deuxième étape, directement la solution issue de l'étape précédente comprenant le sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique avec le dihydroxybenzène ou un sel alcalin
15 de le dihydroxybenzène, en présence d'un hydroxyde de métal alcalin et dans un solvant alcoolique,

On fait appel à un dihydroxybenzène de formule (III):



dans ladite formule (III) le groupement hydroxyle étant en position 2-, 3- ou 4- par
20 rapport au groupement hydroxyle.

En ce qui concerne le dihydroxybenzène de formule (III), le composé préféré est l'hydroquinone.

On préfère également mettre en oeuvre un dihydroxybenzène ayant une bonne pureté chimique de préférence supérieure ou égale à 98 %.

25 Le dihydroxybenzène est mis à réagir sous une forme salifiée peut être obtenu en le mettant en présence d'un agent alcalin en même temps que le sel alcalin de l'acide α -halogénoalcanecarboxylique.

Un mode préféré consiste d'abord à salifier le dihydroxybenzène, en milieu alcoolique, en le faisant réagir avec un agent alcalin avant de le mettre en
30 présence avec le sel alcalin de l'acide α -halogénoalcanecarboxylique.

On fait appel à un agent alcalin, de préférence le même que celui utilisé à l'étape de saponification et encore plus préférentiellement, dans la même forme.

La quantité de base à mettre en oeuvre est généralement en excès. Elle est déterminée de telle sorte que le rapport entre le nombre de moles d'hydroxyde de
35 métal alcalin et le nombre de moles de dihydroxybenzène varie, de préférence, entre 2,0 et 2,2.

La réaction de salification est conduite en milieu alcoolique. L'alcool utilisé est de préférence le même que celui utilisé à l'étape précédente.

La quantité d'alcool mise en jeu est déterminée de telle sorte qu'elle représente par rapport au poids du dihydroxybenzène engagé de 100 à 200 %, de préférence, environ 150 %.

La température de la réaction de salification n'est pas critique. Elle est choisie, de préférence entre 20°C et 45°C.

La réaction est conduite avantageusement sous pression atmosphérique.

On conduit la réaction de préférence sous atmosphère d'un gaz inerte qui peut être l'azote ou un gaz rare, de préférence l'argon.

D'un point de vue pratique, on introduit la solution d'hydroxyde de métal alcalin dans le milieu réactionnel comprenant le dihydroxybenzène et le solvant alcoolique. L'addition est faite de manière progressive, en continu ou en discontinu, par fractions.

La vitesse d'addition est telle que la température soit maintenue dans la zone pré définie car la réaction de salification est une réaction exothermique.

On maintient le milieu réactionnel sous agitation.

On fait ensuite réagir le dihydroxybenzène sous la forme de son disel alcalin avec la solution issue de l'étape précédente comprenant le sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique.

La quantité des réactifs engagés est déterminée de telle sorte que le rapport entre le nombre de moles de dihydroxybenzène salifié et le nombre de moles du sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique est compris avantageusement entre 1,0 et 1,5.

La température de la réaction est choisie, de préférence entre 30°C et 55°C et plus préférentiellement entre 40°C et 45°C.

Selon un mode préféré de réalisation pratique de l'invention, on introduit progressivement la solution issue de l'étape précédente dans le milieu réactionnel comprenant le dihydroxybenzène sous forme salifiée.

Pour parfaire la réaction, on peut maintenir le milieu réactionnel sous agitation pendant une durée allant, de préférence, entre 1 et 3 heures mais cette opération n'est pas obligatoire.

Dans une dernière étape, on récupère à partir du milieu réactionnel, l'acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique optiquement actif, d'une manière connue en soi.

En fin de réaction, on neutralise à un pH égal à 7,0, par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Sa concentration n'est pas critique. Elle

correspond de préférence à la concentration de la forme commerciale soit 37 % en poids.

On obtient le monosel de l'acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique.

On élimine le solvant alcoolique et l'alcool formé par distillation.

5 L'hydroquinone est extraite du milieu réactionnel par un solvant organique, de préférence, un solvant acétonique et encore plus préférentiellement, la méthylisobutylcétone.

Après séparation des phases organique et aqueuse, la solution aqueuse résiduaire est distillée de façon à éliminer le solvant organique en solution dans
10 la phase aqueuse puis elle est acidifiée à un pH inférieur à 1 de façon à précipiter l'acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique.

Une autre variante d'application de l'invention consiste à préparer les esters alkyliques ayant, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, des acides α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxyliques optiquement actifs, à partir des acides α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxyliques obtenus selon le procédé de l'invention,
15 selon toute méthode connue de l'Homme du Métier.

Le procédé de l'invention permet de préparer très aisément lesdits esters. A cet effet, on neutralise le milieu réactionnel à un pH égal à 1,0 par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique comme précédemment décrit puis on
20 chauffe sous reflux de l'alcanol (de préférence le méthanol) afin d'obtenir l'ester correspondant à l'alcanol (de préférence méthylique).

L'ester obtenu est récupéré, à partir du milieu réactionnel par distillation

Le procédé de l'invention est particulièrement bien adapté à la préparation
25 de l'acide D-2(4-hydroxyphénoxy)propionique.

L'exemple qui suit, illustre sa préparation. Il ne doit pas être considéré comme limitatif de l'invention.

Les abréviations utilisées ci-après, taux de transformation (TT), rendement (RR) et sélectivité (RT) ont la signification suivante :

30

$$\text{TTHQ} = \frac{\text{nombre de moles d'hydroquinone transformées}}{\text{nombre de moles d'hydroquinone introduites}} \quad \text{en \%}$$

35

$$\text{RR}_{\text{HPPA/HQ}} = \frac{\text{nombre de moles d'acide (4-hydroxyphénoxy)propionique formées}}{\text{nombre de moles d'hydroquinone introduites}} \quad \text{en \%}$$

$$RT_{HPPA/HQ} = \frac{\text{nombre de moles d'acide (4-hydroxyphénoxy)propionique formées}}{\text{nombre de moles d'hydroquinone transformées}} \text{ en } \%$$

$$5 \quad RR_{HPPA/L\text{-}CPM} = \frac{\text{nombre de moles d'acide (4-hydroxyphénoxy)propionique formées}}{\text{nombre de moles d'ester méthylique de l'acide } \alpha\text{-chloropropionique introduites}} \text{ en } \%$$

$$10 \quad \text{Pureté optique}_{L\text{-}CPM} = \frac{L - CPM}{L - CPM + D - CPM}$$

$$15 \quad \text{Pureté optique}_{D\text{-}HPPA} = \frac{D - HPPA}{D - HPPA + L - HPPA}$$

Exemple 1

20 a- Préparation du sel de sodium de l'acide L- α -chloropropionique

Dans un ballon tricol 500 ml muni d'une ampoule de coulée, d'une agitation mécanique, on introduit 90,1 g de l'ester méthylique de l'acide L- α -chloropropionique (L-CPM) ayant une pureté optique de 97 %.

25 On coule en 30 minutes, 90 g d'une solution aqueuse de soude à 36 % en poids, en maintenant à 25-30°C, à l'aide d'un bain de saumure.

On laisse ensuite 1 heure à température ambiante.

On obtient un gel blanc que l'on solubilise par ajout de 20 g de méthanol.

b- Préparation de l'acide D-2(4-hydroxyphénoxy)propionique

30 Dans un réacteur équipé d'une double-enveloppe, muni d'une sonde thermométrique, d'une agitation mécanique, d'une ampoule de coulée, surmonté d'un réfrigérant et balayé par un courant d'azote, on charge en pied, 180 g de méthanol puis 88 g de soude caustique broyée ayant une pureté de 98 %, en maintenant la température à 30° C.

35 On charge par portions en 15 minutes, 121 g d'hydroquinone, sous azote et sous agitation à 350 tours/minute.

On porte le mélange à 45°C puis on ajoute 205 g de la solution obtenue selon a-, en 7h30.

On laisse encore 2 heures à 45°C sous agitation et sous azote.

40 On neutralise à un pH égal à 7 à l'aide de 157,5 g d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 37 %.

On solubilise le tout avec de l'eau déminéralisée et on dose par chromatographie liquide haute performance.

Les résultats obtenus sont les suivants :

5	- TT _{HQ}	= 58,2 %
	- RR _{HPPA/HQ}	= 50,4 %
	- RT _{HPPA/HQ}	= 86,6 %
10	- RR _{HPPA/L-CPM}	= 75,3 %
	$\frac{\text{D - HPPA}}{\text{D - HPPA} + \text{L - HPPA}} = 96 \%$	

15

Dans l'exemple comparatif qui suit, on prépare l'acide D-2(4-hydroxyphénoxy)propionique directement à partir du L-CPM, sans effectuer une saponification préalable de celui-ci.

20 Exemple comparatif a:

Préparation de l'acide D-2(4-hydroxyphénoxy)propionique

Dans un réacteur tel que décrit sous b-, on charge en pied 200 g de méthanol, 52,3 g d'eau, puis 121 g de soude broyée, par portions en régulant à 30°C, sous agitation à 350 tours/minute.

25 On ajoute par portions, 121 g d'hydroquinone en 15 mn, sous azote à 350 tours/minute.

On porte le mélange à 45°C, puis on effectue l'ajout de 90,1 g de L-CPM en 7 h 30 mn.

30 On laisse ensuite 2 heures à 45°C, sous agitation (350 tours/minute) et sous azote.

On refroidit le milieu à 20°C, puis on neutralise à un pH égal à 7 à l'aide de 160 g d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 37 %.

On solubilise le tout avec de l'eau déminéralisée et l'on dose par chromatographie liquide haute performance.

35 Les résultats obtenus sont les suivants :

- TT _{HQ}	= 51,4 %
- RR _{HPPA/HQ}	= 45,7 %

11

$$- RT_{\text{HPPA/HQ}} = 89 \%$$

$$- RR_{\text{HPPA/L-CPM}} = 68,4 \%$$

5

$$\frac{D - \text{HPPA}}{D - \text{HPPA} + L - \text{HPPA}} = 91 \%$$

10 Cet exemple comparatif montre l'importance d'effectuer la saponification préalable de l'ester méthylique de l'acide L- α -chloropropionique afin de conserver un bon rendement optique.

REVENDEICATIONS

1 - Procédé de préparation d'un acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique optiquement actif caractérisé par le fait qu'il consiste :

- 5 - dans une première étape, à préparer une solution d'un sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique optiquement actif, par saponification en milieu alcoolique, d'un ester alkylique d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique optiquement actif à l'aide d'un hydroxyde de métal alcalin en solution aqueuse,
- 10 - dans une deuxième étape, à engager directement la solution issue de l'étape précédente comprenant le sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique dans la réaction avec un dihydroxybenzène ou un sel alcalin de dihydroxybenzène, en présence d'un hydroxyde de métal alcalin et dans un solvant alcoolique,
- 15 - dans une dernière étape, à récupérer à partir du milieu réactionnel, l'acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique optiquement actif ou dérivé issu de celui-ci.

20 2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'ester alkylique d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique répond à la formule (II) :



dans ladite formule (II) :

- 25 - A représente un radical méthylène éventuellement substitué par 1 ou 2 groupements alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement méthyle,
- R représente un groupement alkyle, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
- X représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome.

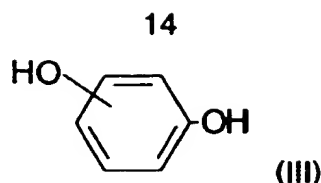
30

3 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisé par le fait que le composé de formule (II) est un ester, de préférence, méthylique ou éthylique des acides carboxyliques suivants sous forme D ou L :

- 35 - l'acide α -chloroacétique
- l'acide α -bromoacétique
- l'acide α -chloropropionique
- l'acide α -bromopropionique
- l'acide α -chlorobutyrique

- l'acide α -bromobutyrique
- l'acide α -chloroisobutyrique
- l'acide α -bromoisobutyrique

- 5 4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait que l'agent de saponification est l'hydroxyde de sodium ou de potassium, de préférence l'hydroxyde de sodium, mise en oeuvre sous forme de solution aqueuse dont la concentration varie avantageusement entre 30 et 60 % en poids.
- 10 5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé par le fait que la quantité de l'agent de saponification est telle que le rapport entre le nombre de moles d'hydroxyde de métal alcalin et le nombre de moles de l'ester alkylique de l'acide α -halogénoalcanecarboxylique varie entre 2,0 et 2,2.
- 15 6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé par le fait que l'alcool qui est utilisé comme solvant réactionnel est de même nature que l'alcool libéré par saponification de l'ester.
- 20 7 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé par le fait que l'alcool utilisé est le méthanol ou l'éthanol.
- 25 8 - Procédé selon l'une des revendications 6 et 7 caractérisé par le fait que la quantité d'alcool mise en jeu est déterminée de telle sorte qu'elle représente par rapport au poids du sel de l'acide obtenu de 5 à 40 %.
- 30 9 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisé par le fait que la température de la réaction de saponification est choisie, de préférence entre 0°C et 40°C et plus préférentiellement entre 20°C et 25°C.
- 35 10 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé par le fait qu'il consiste dans une première étape, à introduire la solution d'hydroxyde de métal alcalin dans le milieu réactionnel comprenant l'ester alkylique de l'acide α -halogénoalcanecarboxylique : l'addition étant faite de manière progressive, en continu ou en discontinu, par fractions et par le fait qu'il consiste à ajouter, en début ou en fin de saponification le solvant alcoolique.
- 11 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisé par le fait que le dihydroxybenzène répond à la formule (III):



dans ladite formule (III) le groupement hydroxyle étant en position 2-, 3- ou 4- par rapport au groupement hydroxyle et est de préférence, l'hydroquinone.

- 5 12 - Procédé selon la revendication 11 caractérisé par le fait que l'on salifie le dihydroxybenzène par un hydroxyde de métal alcalin, de préférence l'hydroxyde de sodium mis en oeuvre en une quantité telle que le rapport entre le nombre de moles d'hydroxyde de métal alcalin et le nombre de moles de dihydroxybenzène varie, de préférence, entre 2,0 et 2,2.
- 10 13 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 12 caractérisé par le fait que la réaction de salification est conduite en milieu alcoolique, de préférence le méthanol ou l'éthanol.
- 15 14 - Procédé selon la revendication 13 caractérisé par le fait que la quantité d'alcool mise en jeu est déterminée de telle sorte qu'elle représente par rapport au poids du dihydroxybenzène engagé de 100 à 200 %, de préférence, environ 150 %.
- 20 15 - Procédé selon l'une des revendications 11 à 14 caractérisé par le fait que la température de la réaction de salification est choisie, de préférence entre 20°C et 45°C.
- 25 16 - Procédé selon l'une des revendications 11 à 15 caractérisé par le fait qu'il consiste à introduire la solution d'hydroxyde de métal alcalin dans le milieu réactionnel comprenant le dihydroxybenzène et le solvant alcoolique : l'addition étant faite de manière progressive, en continu ou en discontinu, par fractions.
- 30 17- Procédé selon l'une des revendications 1 à 16 caractérisé par le fait que la quantité de dihydroxybenzène salifié et du sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique issue de l'étape précédente est déterminée de telle sorte que le rapport entre le nombre de moles de dihydroxybenzène salifié et le nombre de moles du sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique est compris avantageusement entre 1,0 et 1,5.

18 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 17 caractérisé par le fait qu'il consiste à introduire progressivement la solution issue de l'étape précédente comprenant le sel alcalin d'un acide α -halogénoalcanecarboxylique dans le milieu réactionnel comprenant le dihydroxybenzène sous forme salifiée.

5

19 - Procédé selon la revendication 18 caractérisé par le fait que la température de la réaction est choisie, de préférence entre 30°C et 55°C et plus préférentiellement entre 40°C et 45°C.

10

20 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 19 caractérisé par le fait qu'il consiste dans une dernière étape, à récupérer à partir du milieu réactionnel, l'acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique optiquement actif, par neutralisation à un pH égal à 7,0 par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique ; suivie d'une distillation ; d'une extraction du dihydroxybenzène en excès par un solvant organique, de préférence, un solvant acétonique et encore plus préférentiellement, la méthylisobutylcétone ; d'une séparation des phases organique et aqueuse ; d'une distillation de la solution aqueuse résiduaire de façon à éliminer le solvant organique ; puis d'une acidification à un pH inférieur à 1 de façon à précipiter l'acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique.

20

21 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 20 caractérisé par le fait qu'il consiste à préparer un ester alkylique d'un acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique optiquement actif, à partir d'un acide α -(hydroxyphénoxy)alcanecarboxylique obtenu selon l'une des revendications 1 à 20, par neutralisation du milieu réactionnel comprenant ledit acide, à un pH égal à 7,0 par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique ; puis chauffage sous reflux de l'alcanol (de préférence le méthanol) afin d'obtenir l'ester correspondant à l'alcanol (de préférence méthylique) ; puis récupération de l'ester désiré par distillation.

30

22 - Utilisation du procédé décrit dans l'une des revendications 1 à 21 pour préparer l'acide D-2(4-hydroxyphénoxy)propionique et ses dérivés, de préférence, ses esters alkyls ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 498062
FR 9404933

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X	EP-A-0 192 849 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES) * page 7, ligne 6 - page 8, ligne 8 * * page 8, ligne 24 - page 9, ligne 6 * * page 10 - page 11; exemple 1 * * revendications 1-5 * ---	1-5, 9, 11, 12, 20-22
Y	FR-A-2 460 286 (RHONE-POULENC AGROCHIMIE) * page 4, ligne 23 - ligne 27 * * page 5, ligne 21 - page 6, ligne 6 * * page 6 - page 7; exemple 1 * * revendications 1-5 * ---	1-5
Y	FR-A-2 486 071 (RHONE-POULENC AGROCHIMIE) * page 11, ligne 8 - ligne 13 * * page 12, ligne 9 - ligne 33 * * revendications 1-11 * ---	1-5
Y	EP-A-0 082 413 (BASF AG) * page 4, ligne 1 - ligne 8 * * page 8 - page 9; exemple 3 * * revendications 1-3 * ---	1-5
Y	DE-A-28 54 542 (HOECHST AG) * page 7, ligne 14 - ligne 22 * * page 9, ligne 28 - ligne 35 * * page 11; exemple 1 * * revendication 1 * ---	1-5
Y	EP-A-0 009 285 (AKZO N.V.) * page 2, ligne 17 - page 3, ligne 15 * * revendications 1,2 * -----	1-5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
		C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
23 Décembre 1994		Klag, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant</p>		